

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
  - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
  - FADED TEXT
  - ILLEGIBLE TEXT
  - SKEWED/SLANTED IMAGES
  - COLORED PHOTOS
  - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- 
- GRAY SCALE DOCUMENTS

---

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑫

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑰ Numéro de dépôt: 88400340.1

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 31/48**  
**A 61 K 9/22**

⑱ Date de dépôt: 16.02.88

③① Priorité: 18.02.87 FR 8702076

④③ Date de publication de la demande:  
31.08.88 Bulletin 88/35

⑥④ Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: **PIERRE FABRE MEDICAMENT**  
125 rue de la Falsanderie  
F-75116 Paris (FR)

⑦② Inventeur: **Sournac, Michel**  
Florallies 4, Impasse Pasteur Beaumont  
F-63122 Ceyrat (FR)

**Bougaret, Joel**  
36, boulevard Maréchal Joffre  
F-81100 Castres (FR)

⑦④ Mandataire: **Ahner, Francis et al**  
**CABINET REGIMBEAU 26, avenue Kléber**  
F-75116 Paris (FR)

⑤④ Comprimé de dihydroergotamine (D.H.E.) du type à matrice hydrophile et son procédé de fabrication.

⑤⑦ La présente invention concerne un comprimé du type comportant une dispersion homogène d'un principe actif à base de dihydroergotamine (D.H.E.) ou de l'un de ses dérivés dans une matrice hydrophile, caractérisé en ce que ladite matrice comporte au moins un composant gonflant, et un composant diluant dans le rapport gonflant/diluant compris entre 0,2 et 0,6 de préférence égal à environ 0,4.

Elle concerne également le procédé de fabrication d'un tel comprimé.

## Description

## COMPRIME DE DIHYDROERGOTAMINE (D.H.E.) DU TYPE A MATRICE HYDROPHILE ET SON PROCEDE DE FABRICATION

La présente invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique dont le principe actif comporte un alcaloïde de l'ergot de seigle et dont la formulation galénique permet une libération prolongée dans le temps de ce principe actif.

De telles formes galéniques à libération prolongée permettent notamment d'obtenir un taux constant de principe actif dans l'organisme tout en diminuant la fréquence des prises.

Des formes à libération prolongée pour l'administration de médicaments à base notamment d'un alcaloïde de l'ergot de seigle ont déjà été réalisées ; parmi celles-ci, la forme gélules à base de microgranules chronodialisants (brevet n° 80 04728) s'est révélée être particulièrement performante ; ces gélules permettent en effet la libération prolongée du principe actif, à savoir le méthane-sulfonate de dihydroergotamine, selon un profil cinétique assurant la libération d'un taux constant du principe actif pendant une période d'au moins 8 heures.

Cette cinétique de libération est obtenue grâce à un procédé très complexe de fabrication de microgranules. Il est nécessaire, en particulier, de recourir à plusieurs enrobages des microgranules inclus dans ces gélules. Parmi ces enrobages, certains doivent être gastro et/ou entero-solubles et d'autres gastro et/ou entero-résistants et ce, dans une répartition judicieuse de façon à établir un équilibre permettant un déliement programmé en fonction du pH. Ceci implique la mise en oeuvre d'un matériel coûteux et complexe, le recours à une main d'oeuvre hautement spécialisée et un cycle de fabrication très long. Au surplus, les gélules obtenues ont des dimensions relativement importantes, ce qui peut rendre leur absorption désagréable.

On a trouvé de façon surprenante qu'une formulation de méthane-sulfonate de dihydroergotamine, présentée sous la forme d'un comprimé du type à matrice hydrophile, possédait des caractéristiques de libération prolongée équivalentes à celles obtenues avec la forme microgranules en gélule, sans en avoir les inconvénients de fabrication et d'utilisation. Cette identité de libération est obtenue bien qu'il n'y ait pas, dans la nouvelle formulation du comprimé selon la présente invention, une association d'une dose unitaire instantanée avec une dose unitaire à libération prolongée.

Cette nouvelle forme est composée d'une dose unique de principe actif à base de D.H.E., dispersée de façon homogène dans un réseau matriciel hydrophile, ledit réseau matriciel comportant au moins un composant gonflant et un composant diluant dans le rapport pondéral gonflant/diluant compris entre 0,2 et 0,6 et égal de préférence à environ 0,4.

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle préférés selon la présente invention sont la dihydroergotamine (D.H.E) et ses dérivés ; on utilisera de préférence le mono-méthane-sulfonate de dihydroergotamine.

Il est particulièrement avantageux d'avoir recours

à des comprimés comportant 2 à 20 % en poids de principe actif par rapport au poids total des comprimés. Cette teneur est de préférence égale à environ 6 % en poids de principe actif par rapport au poids total du comprimé.

Le composant gonflant comporte, de préférence une ou plusieurs substances polymères hydrophiles de viscosité apparente, à 2 % poids/poids à 20° C, comprise entre 0,1 et 30 Pa.s. La viscosité est mesurée à l'aide de tubes D'UBBELHODE.

Ces polymères sont de préférence choisis parmi les hydrocolloïdes protéiques ou cellulosiques et, notamment, parmi les dérivés alginiques, les gommes naturelles, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et/ou la méthylhydroxypropylcellulose.

Le polymère hydrophile tout particulièrement préféré est la méthylhydroxypropylcellulose de viscosité égale à environ 15 Pa.s.

Parmi les gommes naturelles, on utilise de préférence la carraghénine.

Ces polymères peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux.

Le composant diluant est choisi parmi des substances hydrophiles solubles telles que le lactose, le sorbitol et/ou le mannitol, ou parmi des substances d'hydrosolubilité moindre ou nulle telles que les dérivés des amidons, les phosphates ou sulfates de calcium et/ou la silice colloïdale.

On utilise de préférence en association deux ou plusieurs diluants choisis dans chacune de ces catégories, de façon à garantir une bonne cohésion de la matrice, lors de son contact avec le milieu liquide.

Les comprimés selon la présente invention comportent en outre un agent lubrifiant, tel que du stéarate de magnésium.

Les comprimés selon la présente invention se caractérisent aussi par la simplicité de leur réalisation industrielle.

Leur procédé de fabrication est, en effet, caractérisé par les opérations successives suivantes :

- 1) tamisage des différents composants et du principe actif,
- 2) mélange des différents composants et du principe actif pendant environ 20 minutes,
- 3) ajout d'un lubrifiant et mélange pendant environ 10 minutes,
- 4) compression sur une machine rotative de production.

Un tel procédé de fabrication, caractérisé par un mélange à sec des divers composants, suivi d'une compression direct, confère une grande stabilité mécanique aux comprimés, tout en évitant un grand nombre d'opérations additionnelles telles que la granulation ou le mouillage, et élimine de ce fait tout risque de dégradation du principe actif.

Ainsi, l'ensemble de ces éléments permet une très bonne stabilité physicochimique du principe actif, tout en assurant une parfaite cohésion de la

Différents comprimés peuvent ainsi être réalisés, comme illustré par les exemple suivants :

5

dihydroergotamine mono-méthane-sulfonate 5 mg  
 carraghénine 18 mg  
 lactose 35 mg  
 phosphate dicalcique 19 mg  
 silice colloïdale 0,5 mg  
 stéarate de magnésium 0,5 mg  
 pour un comprimé terminé à 78 mg

15

dihydroergotamine mono-méthane-sulfonate 3  
 mg  
 carboxyméthylcellulose 5 mg  
 méthylhydroxypropylcellulose 30 Pa.s 12 mg  
 sorbitol 29,5 mg  
 stéarate de magnésium 0,5 mg  
 pour un comprimé terminé à 50,0 mg

25

dihydroergotamine	mono-méthane-sulfonate	5
mg		
lactose	50,5 mg	
méthylhydroxypropylcellulose	0,1 Pa.s	12 mg
méthylhydroxypropylcellulose	15 Pa.s	10 mg
stéarate de magnésium	0,5 mg	
Pour un comprimé terminé à	78 mg	

30

**EXAMPLE 4 :**

35

dihydroergotamine	mono-méthane-sulfonate	5
mg		
lactose	34 mg	
amidon de maïs pré-gélatinisé	18 mg	
méthylhydroxypropylcellulose	15 Pa.s	20 mg
silice colloïdale	0,5 mg	
stéarate de magnésium	0,5 mg	
pour un comprimé terminé à	78 mg	

40

45

dihydroergotamine mono-méthane-sulfonate	10 mg
méthylcellulose 4 Pa.s	40 mg
amidon de maïs pré-gélatinisé	46 mg
lactose	59 mg
stéarate de magnésium	1 mg
pour un comprimé terminé à	156 mg

50

**EXAMPLE 6 :**

55

dihydroergotamine	mono-méthane-sulfonate	5
mg		
lactose	40 mg	
cellulose microcristalline	6 mg	
méthylhydroxypropylcellulose 30 Pa.s	15 mg	
silice colloïdale	0,5 mg	
stéarate de magnésium	0,5 mg	
pour un comprimé terminé à	67,0 mg	

60

**EXAMPLE 7 :**

65

dihydroergotamine	mono-méthane-sulfonate	20
mg		

3

le profil recherché (forme de référence : gélule commercialisée (brevet n° 80 04728) est ainsi

lactose 130 mg  
 amidon de maïs 72 mg  
 méthylhydroxypropylcellulose 15 Pa.s 88 mg  
 silice colloïdale 2 mg  
 stéarate de magnésium 2 mg  
 pour un comprimé terminé à 312 mg

## Revendications

1. Comprimé du type comportant une dispersion homogène d'un principe actif à base de dihydroergotamine (D.H.E.) ou de l'un de ses dérivés dans une matrice hydropile, caractérisé en ce que ladite matrice comporte au moins un composant gonflant, et un composant diluant dans le rapport gonflant/diluant compris entre 0,2 et 0,6 de préférence égal à environ 0,4.

2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est présent à raison de 2 à 20 % en poids par rapport au poids total dudit comprimé.

3. Comprimé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le principe actif est présent à raison d'environ 6 % en poids par rapport au poids total dudit comprimé.

4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composant gonflant comporte une ou plusieurs substances polymères hydrophiles de viscosité apparente comprise entre 0,1 et 30 Pa.s.

5. Comprimé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la ou les substances polymères hydrophiles sont choisies dans la famille des hydrocolloïdes protéiques ou cellulosiques.

6. Comprimé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la ou les substances polymères sont choisies parmi les dérivés alginiques, les gommes naturelles, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et/ou la méthylhydroxypropylcellulose.

7. Comprimé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la substance polymère est de la méthylhydroxypropylcellulose dont la viscosité est d'environ 15 Pa.s.

8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composant diluant comporte une ou plusieurs substances choisies parmi le lactose, le sorbitol, le mannitol, les dérivés des amidons, les phosphates ou sulfates de calcium, la silice colloïdale.

9. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il comporte en outre un lubrifiant.

10. Comprimé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le lubrifiant est l'acide stéarique ou l'un de ses dérivés tels que le stéarate de magnésium.

11. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 possédant la composition suivante :

- dihydroergotamine D.H.E. 5 mg  
 - Méthylhydroxypropylcellulose, 15 Pa.s 20

mg

- Lactose 34 mg  
 - Amidon de maïs prégélatinisé 18 mg  
 - Silice colloïdale 0,50 mg  
 - Stéarate de magnésium 0,50 mg  
 pour un comprimé terminé de 78 mg.

12. Procédé de fabrication d'un comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comporte les opérations successives suivantes :

1) tamisage des différents composants, gonflant et diluant, et du principe actif ;

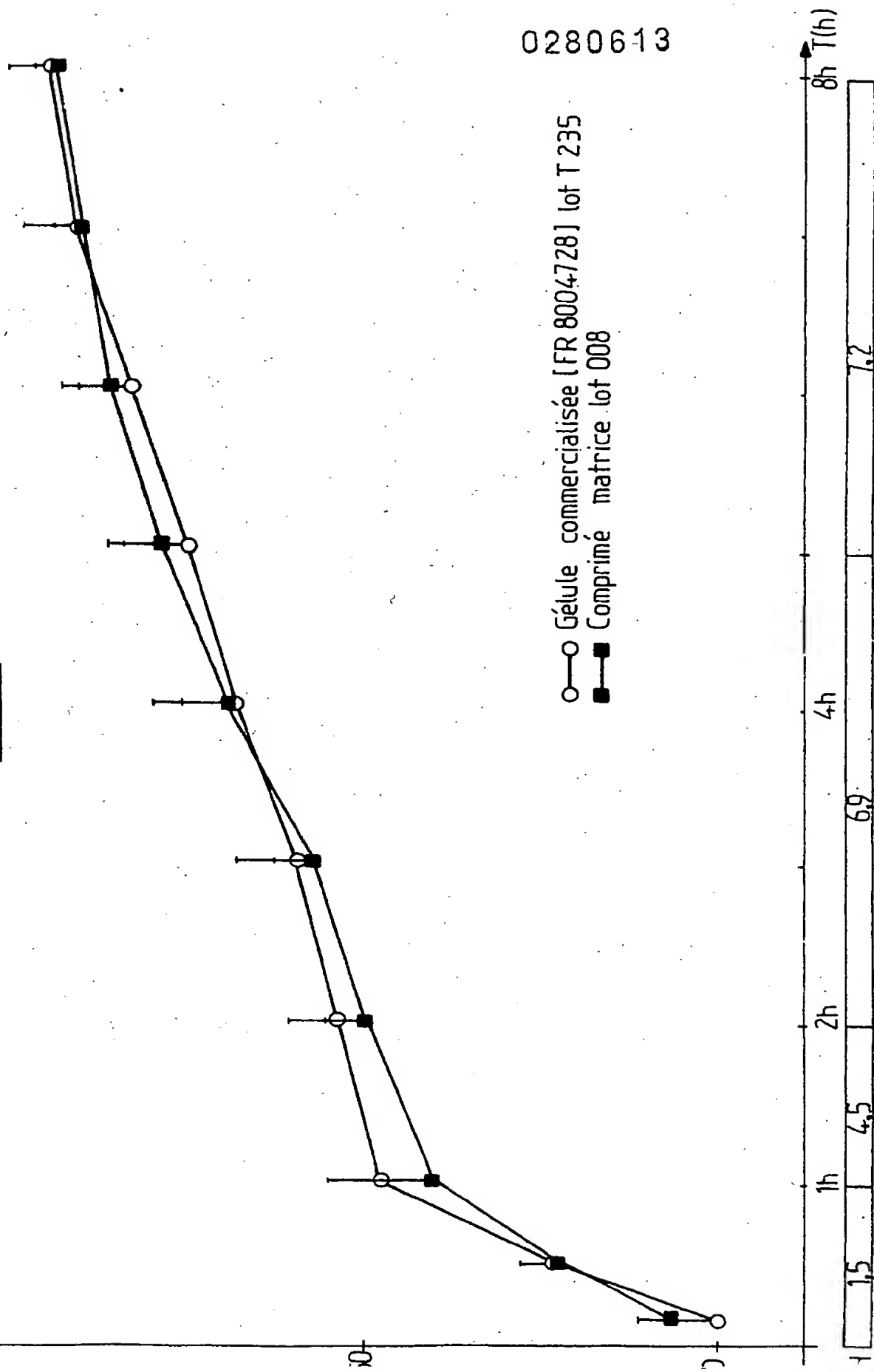
2) mélange de ces composants, gonflant et diluant, et du principe actif à raison d'un rapport pondéral gonflant/diluant compris entre 0,2 et 0,6 et d'une quantité pondérale de principe actif comprise entre 2 et 20 % par rapport au poids total du comprimé.

3) ajout d'un lubrifiant et mélange pendant environ 10 minutes ;

4) compression sur une machine rotative de production.

101 % Dissous

FIG. 1





Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 88 40 0340

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
X	GB-A-2 170 407 (SANDOZ LTD) * Page 1, ligne 45 - page 2, ligne 7; revendications 1-26 *	1-10	A 61 K 31/48 A 61 K 9/22
Y	---	11,12	
X,Y	FR-A-2 327 764 (SANDOZ S.A.) * Page 4, lignes 6-16; page 5, lignes 14-35; revendications 1-19 *	1-10	
Y	---		
Y	US-A-4 608 248 (A. KNECHT et al.) * Colonne 2, ligne 30 - colonne 3, ligne 5; revendications 1,2 *	1-12	
Y	---		
Y	US-A-4 259 314 (H. LOWEY) * Colonne 2, ligne 34 - colonne 3, ligne 45; exemple 11 *	1-12	
Y	---		
Y	FR-A-2 548 537 (ARCANA CHEM. PHARM. FABRIK GmbH) * Revendications 1-6 *	1-12	
	-----		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 16-05-1988	Examinateur TZSCHOPPE, D.A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arriére-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	



0280613

